

サノフィ株式会社

ディレグラ配合錠

2.6.1 緒言

Total number of pages: 3

2.6.1 緒言

ディレグラ配合錠

ディレグラ配合錠は、1錠中にフェキソフェナジン塩酸塩 30 mg 及び塩酸プソイドエフェドリン 60 mg を含有する経口投与の錠剤である。「アレルギー性鼻炎」を効能・効果とし、1回2錠（フェキソフェナジン塩酸塩として 60 mg 及び塩酸プソイドエフェドリンとして 120 mg）を1日2回経口投与する。

フェキソフェナジン塩酸塩は鎮静作用がほとんどない抗アレルギー薬で、その主な薬理作用は、選択的ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用である。本邦では 2000 年に最初の承認を受け、現在では7歳以上の小児及び成人を対象に「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒」を効能・効果として販売されている。フェキソフェナジン塩酸塩は、抗原刺激により肥満細胞などから遊離されるヒスタミンの作用を阻害することにより、アレルギー性鼻炎の3主徴（くしゃみ、水性鼻漏、鼻閉）を改善する。くしゃみや水性鼻漏は主にヒスタミンにより生じるが、鼻閉にはロイコトリエンなどヒスタミン以外のケミカルメディエーターが比較的大きく関与するため、フェキソフェナジン塩酸塩の鼻閉に対する効果は、くしゃみや水性鼻漏に対する効果ほど強くない。

塩酸プソイドエフェドリンは、エフェドリンの立体異性体で、交感神経刺激作用を有する薬剤である。塩酸プソイドエフェドリンは α 受容体を刺激して鼻粘膜の血管平滑筋を収縮させ、血流を減少させることにより鼻粘膜の充血や腫脹を軽減し、強い鼻閉改善効果を示す。本邦においては、現在、鼻閉症状の緩和を目的とした成分として「鼻炎用内服薬製造（輸入）承認基準」に収載されており、鼻炎用内服薬やかぜ薬といった一般用医薬品に用いられている。

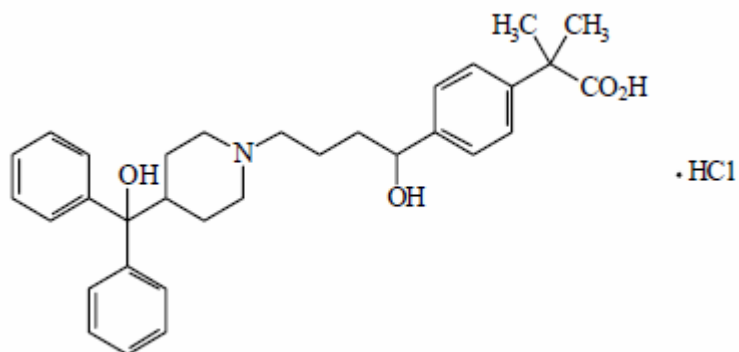
ディレグラ配合錠は、抗ヒスタミン作用を主作用とする抗アレルギー薬であるフェキソフェナジン塩酸塩と、作用機序が異なり鼻閉に対し有効な塩酸プソイドエフェドリンを配合することにより、アレルギー性鼻炎の3主徴に対してより高い改善効果が期待できる。

海外においては、フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合剤（フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 及び塩酸プソイドエフェドリン 120 mg を含有する1日2回製剤、フェキソフェナジン塩酸塩 180 mg 及び塩酸プソイドエフェドリン 240 mg を含有する1日1回製剤）は、米国をはじめ 30 カ国以上で承認を取得し、販売されている。

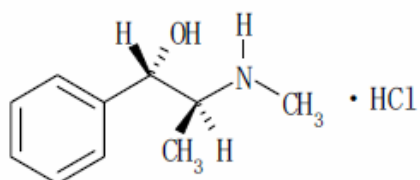
なお、フェキソフェナジン塩酸塩及び塩酸プソイドエフェドリンの構造式を以下に示す。

2.6.1 緒言
ディレグラ配合錠

フェキソフェナジン塩酸塩



塩酸プソイドエフェドリン



ディレグラ配合錠

2.6.2 薬理試験の概要文

目 次

2.6.2 薬理試験の概要文	1
目 次	2
表 目 次	3
1 まとめ	4
2 効力を裏付ける試験	5
2.1 フェキソフェナジン塩酸塩の効力を裏付ける試験	5
2.2 塩酸プソイドエフェドリンの効力を裏付ける試験	7
3 副次的薬理試験.....	8
4 安全性薬理試験.....	9
4.1 フェキソフェナジン塩酸塩の安全性薬理試験	9
4.2 塩酸プソイドエフェドリンの安全性薬理試験	13
5 薬力学的薬物相互作用試験	15
6 考察及び結論	16
7 図表.....	17
参 考 文 献.....	18

表 目 次

表 1	フェキソフェナジン塩酸塩の薬効薬理試験成績	6
表 2	塩酸プソイドエフェドリンの薬効薬理試験成績	7
表 3	フェキソフェナジン塩酸塩の安全性薬理試験成績	9
表 4	塩酸プソイドエフェドリンの安全性薬理試験成績	14

1 まとめ

フェキソフェナジン塩酸塩は、選択的ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を主作用とする抗アレルギー薬である。本邦では 2000 年に最初の承認を受け、現在では「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒」を効能・効果として販売されている。フェキソフェナジン塩酸塩の薬理試験成績は既承認申請時添付資料[初回申請時資料概要 二項]として提出し、評価済みである。

塩酸プソイドエフェドリンは、交感神経興奮作用の一つである α 受容体刺激作用による血管収縮作用を持ち、鼻粘膜の充血や腫脹を抑制し、鼻閉を改善する。本邦においては、現在、鼻閉症状の緩和を目的とした成分として「鼻炎用内服薬製造（輸入）承認基準」に収載されており、鼻炎用内服薬やかぜ薬といった一般用医薬品に用いられている。

今回のディレグラ配合剤の申請にあたっては、両剤の既存の成績をもとに薬効における両剤併用時の有用性を予測することは可能であり、また安全性薬理の観点から両剤併用により毒性が著しく増強したり、未知の毒性が発現したりする可能性は低いと考えられたため、非臨床薬理試験の追加は不要と判断した。

以下にフェキソフェナジン塩酸塩の既承認申請時に提出した薬理試験の概要及び塩酸プソイドエフェドリンのこれまでに公表されている薬理作用に関する情報の概要を記載した。

2 効力を裏付ける試験

2.1 フェキソフェナジン塩酸塩の効力を裏付ける試験

フェキソフェナジン塩酸塩は、能動感作モルモットの抗原誘発鼻腔抵抗上昇（20 mg/kg、p.o.）、ラット 48 時間同種受身皮膚アナフィラキシー反応（0.03～1 mg/kg、i.v.）、能動感作ラットの抗原誘発全身性アナフィラキシーショック（3 mg/kg、i.v.）及び能動感作モルモットの即時型喘息反応（2～8.2 mg/kg、p.o.）を抑制した。

フェキソフェナジン塩酸塩は、ラット大脳皮質膜標本において ^3H -ピリラミンのヒスタミン H_1 受容体への結合を阻害し（ K_i 値；176 nmol/L）、モルモット摘出気管標本（pA2 値；7.52）および摘出回腸標本においてヒスタミン収縮を抑制した。フェキソフェナジン塩酸塩（0.4～3.2 mg/kg）の経口投与は、麻酔モルモットにおいてヒスタミン誘発皮膚膨疹を用量依存的に抑制し、その作用持続時間はテルフェナジンのそれとほぼ同じであった。また麻酔モルモットにおけるヒスタミン誘発気管支収縮に対しても拮抗作用を示した（0.1～6 mg/kg、p.o.）。

フェキソフェナジン塩酸塩は、ヒト好塩基球からの抗ヒト IgE 抗体誘発ヒスタミン遊離を抑制（1～10 $\mu\text{mol/L}$ ）し、能動感作モルモットの即時型喘息モデルにおいて気管支肺胞洗浄液中のロイコトリエン量を減少させた（8.2 mg/kg、p.o.）。

さらに季節性アレルギー性鼻炎患者由来鼻粘膜上皮細胞を活性化ヒト好酸球とともに培養した時に培養上清中に遊離される炎症性サイトカイン量を減少させ、鼻粘膜上皮細胞培養上清により誘発される好酸球の遊走ならびに血管内皮細胞への接着を抑制した（ 10^{-9} ～ 10^{-3} mol/L）。

また、IV 型アレルギー反応であるマウス塩化ピクリル接触性皮膚炎（20、50 mg/kg、p.o.）及び III 型アレルギー反応であるラット逆受身 Arthus 反応（1、3 mg/kg、i.v.）を抑制した。

これらの結果から、フェキソフェナジン塩酸塩が、選択的なヒスタミン H_1 受容体拮抗作用に加えて、ケミカルメディエーター遊離抑制作用、鼻粘膜上皮細胞からの炎症性サイトカイン産生抑制作用及び好酸球遊走抑制作用を有し、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹及びアトピー性皮膚炎などのそう痒性皮膚疾患に有効なアレルギー性疾患治療剤である可能性が示された[初回申請時資料概要 二項]。

これまでに得られているフェキソフェナジン塩酸塩の薬効薬理試験成績を表 1 に示す。

2.6.2 薬理試験の概要文
ディレグラ配合錠

表 1 フェキソフェナジン塩酸塩の薬効薬理試験成績

試験項目		試験系	投与経路	投与量	試験成績
病態モデル動物に対する作用	アレルギー性鼻炎	能動感作 モルモット	経口	20 mg/kg	抗原誘発鼻腔抵抗上昇を抑制
	48時間同種受身皮膚アナフィラキシー反応	ラット	静脈内	0.03 – 1 mg/kg	受身皮膚アナフィラキシー反応を用量依存的に抑制
	抗原誘発全身性アナフィラキシーショック	能動感作 ラット	静脈内	3 mg/kg	抗原誘発全身性アナフィラキシーショックにより死亡するまでの時間を延長
	抗原誘発即時型喘息反応	能動感作 モルモット	経口	2 – 8.2 mg/kg	抗原誘発気道抵抗上昇を用量依存的に抑制
抗ヒスタミン作用	ヒスタミン H ₁ 受容体に対する親和性	ラット 大脳皮質膜	<i>in vitro</i>	0.001 – 10 µmol/L	ヒスタミン H ₁ 受容体に対して高い親和性あり (K _i 値 : 176 nmol/L)
	摘出回腸標本のヒスタミン収縮	モルモット 摘出回腸	<i>in vitro</i>	0.1 – 1 µmol/L	濃度依存的にヒスタミン収縮を抑制
	摘出気管標本のヒスタミン収縮	モルモット 摘出気管	<i>in vitro</i>	0.1 – 3 µmol/L	濃度依存的にヒスタミン収縮を抑制
	ヒスタミン誘発血管拡張	イス 後肢大腿動脈灌流標本	静脈内	0.03 – 3 mg/kg	ヒスタミン誘発灌流圧低下を抑制
	ヒスタミン誘発気道収縮	モルモット	経口	0.1 – 6 mg/kg	ヒスタミン誘発気道抵抗上昇を用量依存的に抑制
			静脈内	0.05 – 1 mg/kg	ヒスタミン誘発気道抵抗上昇を用量依存的に抑制
	ヒスタミン誘発皮膚膨疹	モルモット	経口	0.4 – 3.2 mg/kg	ヒスタミン誘発膨疹を用量依存的に抑制
ケミカルメディエーター遊離抑制作用	ヒスタミン遊離	健常人 末梢血好塩基球	<i>in vitro</i>	0.001-10 µmol/L	抗ヒト IgE 抗体刺激によるヒスタミン遊離を抑制
		アトピー性皮膚炎患者 末梢血白血球	<i>in vitro</i>	0.001-10 µmol/L	抗ヒト IgE 抗体刺激によるヒスタミン遊離を抑制
	抗原誘発即時型喘息モデルの気管支肺胞洗浄液中のケミカルメディエーター	能動感作 モルモット	経口	2 – 8.2 mg/kg	気管支肺胞洗浄液中のロイコトリエン量を抑制(8.2 mg/kg)
分子に対する作用	好酸球、炎症性サイトカイン遊離、細胞接着	季節性アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜上皮細胞 ヒト末梢血好酸球	<i>in vitro</i>	0.001 – 1000 µmol/L	活性化好酸球と鼻粘膜上皮細胞を共培養した培養上清中への IL-8、GM-CSF 及び sICAM-1 遊離を抑制 鼻粘膜上皮細胞培養上清により惹起される好酸球の遊走及びヒト血管内皮細胞への接着を抑制
各種受容体及びイオンチャネルに対する親和性	各種受容体及びイオンチャネルに対する親和性	ラット 脳、心臓	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ 値はすべて 10 µmol/L より大きい	アドレナリン α ₁ 、α ₂ 、β 受容体、セロトニン 5-HT _{1A} 、5-HT _{2A} 受容体及び L 型カルシウムチャネルに対する親和性は極めて低い
		ヒトのムスカリン受容体を発現させたハムスター卵胞細胞	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ 値はすべて 10 µmol/L より大きい	ムスカリン m ₁ 、m ₂ 、m ₃ 、m ₄ 及び m ₅ 受容体に対する親和性は極めて低い
		モルモット肺、HSKR-1 細胞	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ 値はすべて 10 µmol/L より大きい	タキキニン NK ₁ 及び NK ₂ 受容体に対する親和性は極めて低い

2.6.2 薬理試験の概要文 ディレグラ配合錠

2.2 塩酸プソイドエフェドリンの効力を裏付ける試験

塩酸プソイドエフェドリンは、エフェドリンの立体異性体で、交感神経刺激作用を有する。塩酸プソイドエフェドリンは、 α 受容体を刺激し、鼻粘膜の血管平滑筋を収縮させ、血流を減少させることにより、鼻粘膜の充血や腫脹を軽減し、強い鼻閉改善効果を示す。塩酸プソイドエフェドリンは、イヌへの 3 mg/kg の経口投与又はネコへの 10 mg/kg の経口投与で、Compound 48/80 あるいは抗原により誘発される鼻閉（鼻腔容積減少、鼻腔最小断面積減少、鼻腔抵抗上昇）を抑制した。

塩酸プソイドエフェドリンの薬効薬理試験成績を表 2 に示す。

表 2 塩酸プソイドエフェドリンの薬効薬理試験成績

試験項目	試験系	投与経路	投与量	試験成績	出典
鼻閉に対する作用	イヌ、 覚醒	経口	3 mg/kg	Compound 48/80 誘発鼻腔容積減少を抑制	公表論文 (1)
	イヌ 麻酔下	経口	3 mg/kg	Compound 48/80 誘発鼻腔容積減少及び最小鼻腔断面積減少を抑制	公表論文 (2)
	ネコ、 麻酔下、	経口	10 mg/kg	Compound 48/80 誘発鼻腔容積減少及び最小鼻腔断面積減少を抑制	公表論文 (3)
	能動感作イヌ、 麻酔下	経口	3 mg/kg	抗原誘発鼻腔容積減少及び最小鼻腔断面積減少を抑制	公表論文 (4)
	能動感作イヌ、 麻酔下	経口	30 mg/body (約 2-3 mg/kg)	抗原誘発鼻腔抵抗上昇及び鼻腔容積減少を抑制	公表論文 (5)

3 副次的薬理試験

該当試験なし。

4 安全性薬理試験

4.1 フェキソフェナジン塩酸塩の安全性薬理試験

一般薬理試験では、*in vitro* 試験において平滑筋に対する弛緩作用及び溶血作用が認められ、腹腔内投与試験においては自発運動抑制、胃液分泌抑制、 Na^+ 及び Cl^- 排泄増加等を示し、静脈内投与においては子宮自動運動の増大がみられたが、いずれも高濃度曝露時に軽度な変化としてみられたものであり、臨床問題となる変化ではなかった。

中枢神経系に対する作用、血液凝固系への作用、血小板凝集に対する作用は認められなかった。

心臓に対する安全性の検討では、*in vitro* におけるパッチクランプ法を用いた試験で、遅延整流カリウムチャネル $\text{Kv}1.5$ 、 HERG 及び一過性外向きカリウムチャネル $\text{Kv}4.3$ に対して極めて弱い阻害作用を示したのみであった。また、イヌを用いた毒性試験では、ヒトの血漿中 C_{max} の 100～200 倍のフェキソフェナジン濃度に達した時でさえ、心電図に異常はみられず、QT 及び QTc 間隔延長、心室性不整脈等の心臓作用を惹起することはなかった。更に、ウサギ及びモルモットを用いた試験においても、QTc 間隔の延長は示さず、临床上懸念される心臓への作用は認められなかった。

フェキソフェナジン塩酸塩の安全性薬理試験成績を表 3 に示す[初回申請時資料概要 二項]。

表 3 フェキソフェナジン塩酸塩の安全性薬理試験成績

試験項目		実験方法	動物種性 (例数)	投与経路	投与量	試験成績
一般症状及び行動	一般症状及び行動	多次元観察法	マウス雄(3)	腹腔内	50 – 800 mg/kg	200 mg/kg 以下：影響なし 400 mg/kg 以上：自発運動抑制及び呼吸数減少
			ラット雄(4)	腹腔内	10 – 300 mg/kg	30 mg/kg 以下：影響なし 100 mg/kg：投与翌日に体重増加抑制 300 mg/kg：耳介の白色化、体温下降及び苦悶反応発現、投与 3 時間以内に 1 例その後 2 例死亡
中枢及び体性神経系に対する作用	自発運動量	水平移動運動量測定装置	マウス雄(9～10)	腹腔内	3 – 30 mg/kg	10 mg/kg 以下：影響なし 30 mg/kg：投与 20～30 分後自発運動量減少
	麻酔作用	ペントバルビタール睡眠時間	マウス雄(10)	腹腔内	3 – 30 mg/kg	影響なし
	痙攣作用	電撃、ペンチレンテトラゾール、ストリキニーネ及び 3-メルカプトプロピオン酸誘発痙攣	マウス雄(5)	腹腔内	200 mg/kg	影響なし

2.6.2 薬理試験の概要文
ディレグラ配合錠

表 3 フェキソフェナジン塩酸塩の安全性薬理試験成績（続き）

試験項目		実験方法	動物種性（例数）	投与経路	投与量	試験成績
中枢及び体性神経系に対する作用	鎮痛作用（痛覚）	ホットプレート法	マウス雄(3)	腹腔内	400、800 mg/kg	影響なし
		酢酸ライジング法	マウス雄(5)	皮下	200 mg/kg	影響なし
	協調運動	回転棒遂行能	マウス雄(10)	腹腔内	3－30 mg/kg	影響なし
	抗うつ作用	Ro4-1284誘発体温下降	マウス雄(5)	腹腔内	25、50 mg/kg	25 mg/kg：影響なし 50 mg/kg：体温下降抑制（5例中1例）
		レセルピン誘発眼瞼下垂	マウス雄(5)	腹腔内	200 mg/kg	影響なし
	抗ドーパミン作用	密集状態でのアンフェタミン誘発致死	マウス雄(4)	腹腔内	25 mg/kg	影響なし
	抗 5-HT ₂ 作用	ジメチルトリプタミン誘発頭振り行動	マウス雄(5)	腹腔内	200 mg/kg	影響なし
	自発脳波	大脳皮質及び海馬	ウサギ雄(2)	静脈内	0.3－3 mg/kg	影響なし
	局所麻酔作用	角膜反射	モルモット雄(4)	点眼	0.8－3.2%	影響なし
		皮膚収縮反応	モルモット雄(4)	皮内	0.4－1.6%	0.4%：影響なし 0.8%以上：皮膚収縮反射抑制、24時間後皮膚の硬化
自律神経系及び平滑筋に対する作用	摘出回腸	自動運動	ウサギ雄(5)	<i>in vitro</i>	10－100 µmol/L	30 µmol/L以下：影響なし 100 µmol/L：自動運動収縮力の軽度抑制
		アセチルコリン、塩化カルシウム及び塩化バリウム収縮	モルモット雄(5)	<i>in vitro</i>	0.1－1 µmol/L	影響なし
	摘出気管	固有張力	モルモット雄(4)	<i>in vitro</i>	1－100 µmol/L	10 µmol/L以下：影響なし 100 µmol/L：固有張力減少
		塩化カリウム(30 mmol/L)収縮	モルモット雄(4)	<i>in vitro</i>	3－100 µmol/L	10 µmol/L以下：影響なし 30 µmol/L以上：軽度弛緩
		カルバコール収縮	モルモット雄(4)	<i>in vitro</i>	3－100 µmol/L	影響なし
	摘出血管	塩化カリウム(30 mmol/L)収縮	ウサギ雄(5)	<i>in vitro</i>	10－300 µmol/L	30 µmol/L以下：影響なし 100 µmol/L以上：軽度弛緩
	生体位子宮	未経産動物（未発情期）	ラット雌(5)	静脈内	3 mg/kg	子宮自動運動（収縮力及び収縮頻度）の軽度増大
		妊娠動物	ラット雌(3)	静脈内	3 mg/kg	妊娠中期子宮：自動運動（収縮力及び収縮頻度）軽度増大 妊娠後期子宮：影響なし
	瞳孔径	実体顕微鏡観察	マウス雄(8)	腹腔内	3－30 mg/kg	影響なし
	フェニレフリン、チラミン、アセチルコリン、イソプロテレンール及び総頸動脈閉塞の循環反応	麻酔下自律神経作動性による血圧及び心拍数変化	イヌ雄(2) 雌(2)	静脈内	0.147 - 1.182 mg/kg (1.5時間注入)	影響なし

2.6.2 薬理試験の概要文
ディレグラ配合錠

表 3 フェキソフェナジン塩酸塩の安全性薬理試験成績（続き）

試験項目		実験方法	動物種性（例数）	投与経路	投与量	試験成績
自律神経系及び平滑筋に対する作用	フェニレフリンによる灌流圧変化	麻酔下後肢血管灌流標本	イヌ雄・雌（計 16）	静脈内	0.03 - 3 mg/kg	影響なし
	呼吸数及び呼吸深度、血圧、dp/dtmax、心拍数及び大腿動脈血流量	麻酔下	イヌ雄（2）雌（2）	静脈内	0.3 - 3 mg/kg	影響なし
呼吸器及び循環器系に対する作用	血圧及び心拍数	麻酔下	イヌ雄（3）雌（2）	静脈内	0.03 - 3 mg/kg	影響なし
	摘出心臓	ランゲンドルフ法（心収縮力、冠血流量）心臓灌流標本	モルモット雄（5）	<i>in vitro</i>	30 - 300 µg	100 µg 以下：影響なし 300 µg：冠血流量増加
	血圧、心電図	麻酔下動脈圧、心拍数、PR/QT 間隔	ウサギ雄（5）	静脈内	0.1 - 7.0 mg/kg	平均動脈圧、心拍数、PR 間隔及び QT 間隔に影響なし
	胃液分泌	幽門結紮法	ラット雄（7）	腹腔内	3 - 30 mg/kg	3 mg/kg：影響なし 10 mg/kg 以上：用量依存的に胃液分泌の抑制
消化器系に対する作用	唾液分泌（ピロカルピン誘発）	ろ紙唾液スポット法	マウス雄（5）	皮下	3 mg/kg	影響なし
	生体位胃腸管の自動運動	胃内バルーン法	モルモット雄（4）	静脈内	3、10 mg/kg	影響なし
	生体位胃腸管の胃収縮運動	迷走神経電気刺激	モルモット雄（4）	静脈内	3、10 mg/kg	影響なし
	尿量及び尿中電解質排出	尿量、尿中 Na ⁺ 、K ⁺ 及び Cl ⁻ 排出量	ラット雄（5）	腹腔内	3 - 30 mg/kg	10 mg/kg 以下：影響なし 30 mg/kg：Na ⁺ 及び Cl ⁻ 排泄増加
その他の薬理作用	溶血作用	ヘパリン添加血液	ウサギ雄（5）	<i>in vitro</i>	0.1 - 0.2%	濃度依存的に溶血を惹起（EC ₅₀ ：0.15%，溶血作用としてはサポニンの 1/31）
	血液凝固系	プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間	ラット雄（5）	腹腔内 <i>ex vivo</i>	3 - 30 mg/kg	影響なし
	血小板凝集	ADP 凝集	ウサギ雄（4）	<i>in vitro</i>	1 - 100 µmol/L	影響なし

2.6.2 薬理試験の概要文
ディレグラ配合錠

表 3 フェキシフェナジン塩酸塩の安全性薬理試験成績（続き）

試験項目		実験方法	動物種性（例数）	投与経路	投与量	試験成績
循環器系に対する作用	遅延整流カリウムチャネル／一過性外向きカリウムチャネルに対する阻害作用	パッチクランプ 法	ヒト胎児腎培養細胞株 HEK-293 カリウムチャネル fHK (Kv1.5) を発現	<i>in vitro</i>	10 – 1000 $\mu\text{mol/L}$	Kv1.5 電流の不活性化を加速する (IC ₅₀ : 214 $\mu\text{mol/L}$) が、可逆的で極めて弱い
			マウス培養 L 細胞株カリウムチャネル (HERG 及び Kv4.3) を発現	<i>in vitro</i>	HERG 3 – 1000 $\mu\text{mol/L}$ Kv4.3 0.3 – 30 $\mu\text{mol/L}$	HERG 電流及び Kv4.3 電流を濃度依存的に抑制する (IC ₅₀ : 30 及び 112 $\mu\text{mol/L}$) が極めて弱い
					30 – 100 $\mu\text{mol/L}$	HERG 電流阻害作用 IC ₅₀ : 22.8 $\mu\text{mol/L}$
	内向き整流カリウムチャネル、Na ⁺ チャネル、Ca ²⁺ チャネル、遅延整流カリウムチャネルに対する阻害作用	パッチクランプ 法	成熟モルモット及びラット新生児心室筋細胞膜	<i>in vitro</i>	0.01 – 10 $\mu\text{mol/L}$	内向き整流カリウムチャネル (I _{K1}) 10 $\mu\text{mol/L}$: わずかに阻害 Na ⁺ チャネル (I _{Na})、Ca ²⁺ チャネル (I _{Ca})、遅延 K ⁺ チャネル (I _K) に影響なし
	変異 HERG チャネルに対する作用	ボルテージクランプ 法	アフリカツメガエル卵母細胞 (変異 HERG 及び wild-type HERG チャネルを発現)	<i>in vitro</i>	100 $\mu\text{mol/L}$	変異 HERG 及び wild-type HERG のいずれのチャネルに対しても抑制は認められなかった
	心電図	麻酔下 QTc 間隔、心拍数、血圧	ウサギ雄 (4)	静脈内	3 – 10 mg/kg (1 時間注入)	影響なし
		無麻酔下 (無拘束) 心電図 心拍数	イヌ雄 (5)	経口	3 – 30 mg/kg (1 日 2 回 5 日間)	3 mg/kg : 影響なし 10 mg/kg : 5 日目に PR 間隔延長 30 mg/kg : 3 日目で QTc 間隔短縮
		1 か月間反復投与	イヌ雄・雌 (各 4)	経口	80 – 803 mg/kg	影響なし
		1 か月間反復投与	イヌ雄・雌 (各 3)	経口	90 – 900 mg/kg	影響なし
		6 か月間反復投与	イヌ雄・雌 (各 3)	経口	100 – 900 mg/kg	影響なし

4.2 塩酸プソイドエフェドリンの安全性薬理試験

マウスを用いた腹腔内投与試験において、塩酸プソイドエフェドリンは、50 mg/kg で自発運動量の一時的な減少、100 mg/kg 以上では一時的な減少の後、わずかな増加を示した。200 mg/kg では車回し行動の著明な減少及び常同行動がみられた。ペントバルビタール睡眠時間に対する作用は認められなかった。50 mg/kg 以上で直腸温の低下がみられた。麻酔下のイヌを用いた静脈内投与試験において、0.5 mg/kg 以上で血圧は一過性に上昇し、血流量は血圧上昇と同時に増加し、その後減少した。3 mg/kg まで心拍数に対する作用は認められなかった。モルモット摘出気管平滑筋を用いた *in vitro* 試験では、ヒスタミン収縮及びアセチルコリン収縮を抑制した。

以上、塩酸プソイドエフェドリン 大量投与時には、交感神経刺激作用を中心としたこれらの薬理作用が過度に生じ、中枢神経系、循環器系、呼吸器系にも影響が出ると考えられる。なお、ラット及びイヌの単回投与毒性試験では、薬効用量の 8 倍～200 倍以上の用量で、振戦、痙攣、自発運動亢進、頻脈、流涎、鼻汁、散瞳、呼吸増加、呼吸停止などの症状が観察され、死亡も認められている。

塩酸プソイドエフェドリンの安全性薬理試験成績を表 4 に示す。

2.6.2 薬理試験の概要文
ディレグラ配合錠

表 4 塩酸プソイドエフェドリンの安全性薬理試験成績

試験項目		実験方法	動物種性	投与経路	投与量	試験成績	出典
中枢神経系に対する作用	自発運動	洗い桶型簡易運動量測定装置	マウス雄	腹腔内	50 – 200 mg/kg	50 mg/kg : 投与 30 分後から 40 分後に自発運動のわずかな低下。240 分間の累積では有意な影響なし。 100 及び 200 mg/kg : 投与 30 分後から 40 分後に自発運動のわずかな低下、50 分以後わずかな亢進。240 分間の累積では有意な影響なし。	公表論文 (6)
		回転かご	マウス雄	腹腔内	50 – 200 mg/kg	50 及び 100 mg/kg : 初期に有意な車回しの低下、投与 80 分以後は有意な亢進。120 分間の累積では影響なし。 200 mg/kg : 投与 70 分後まで車回しの著明な低下。120 分間の累積も有意な低下。	公表論文 (6)
		自発運動量測定装置	ラット	腹腔内	5 – 50 mg/kg	用量に依存して自発運動量の増加が認められた	公表論文 (7)
	麻酔作用	ペントバルビタール睡眠時間	マウス雄	腹腔内	50 – 200 mg/kg	100 mg/kg で延長傾向を示したのみで、50 及び 200 mg/kg は睡眠時間にほとんど影響なし。	公表論文 (6)
	常同行動	Greese and Iversen の rating scale	マウス雄	腹腔内	50 – 200 mg/kg	200 mg/kg で投与 30 分後から 60 分後にスコア 3 から 4 の常同行動が認められた。	公表論文 (6)
	体温	直腸温	マウス雄	腹腔内	50 – 200 mg/kg	50 mg/kg : 投与 40 分後に 1.2 °C の低下、投与 80 分後まで持続。 100 mg/kg : 投与 20 分後に 1.0 °C の低下、それ以後はほとんど変動なし。 200 mg/kg : 投与 20 分後に 1.4 °C の低下、80 分後から 180 分後まで (140 分を除く) 有意な上昇。	公表論文 (6)
平滑筋に対する作用	摘出気管支	ヒスタミン収縮	モルモット雄	<i>in vitro</i>	$10^{-5} - 10^{-3}$ mol/L	濃度依存的に弛緩させた (ID ₅₀ : 6×10^{-4} mol/L)	公表論文 (8)
		アセチルコリン収縮	モルモット雄	<i>in vitro</i>	$10^{-6} - 10^{-3}$ mol/L	濃度依存的に弛緩させた (ID ₅₀ : 9.5×10^{-4} mol/L)	公表論文 (8)
		トースス	モルモット雄	<i>in vitro</i>	10^{-4} mol/L	影響なし	公表論文 (8)
	気道収縮	ヒスタミン誘発気道抵抗	イヌ雄雌	静脈内	0.125 – 1 mg/kg	ヒスタミン誘発気道抵抗上昇を用量依存的に抑制 (ID ₅₀ : 0.3 mg/kg)	公表論文 (8)
循環器系に対する作用	血圧、心拍数	麻酔下	イヌ	静脈内	0.5 – 3 mg/kg	0.5 mg/kg 以上で一過性の血圧上昇。 3 mg/kg まで心拍数に影響なし	公表論文 (8)
	血圧、血流量	麻酔下	イヌ	静脈内	0.5 – 1 mg/kg	初期は血圧上昇と同時に血流量増加、その後血流量減少 (総頸動脈、外腸骨動脈、上腸間膜動脈)。椎骨動脈は血流量増加のみ。	公表論文 (9)

5 薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし。

6 考察及び結論

フェキソフェナジン塩酸塩は鎮静作用がほとんどない抗アレルギー薬で、その主な薬理作用は、選択的ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用である。フェキソフェナジン塩酸塩は、抗原刺激により肥満細胞などから遊離されるヒスタミンの作用を阻害することにより、アレルギー性鼻炎の3主徴（くしゃみ、水性鼻漏、鼻閉）を改善する。くしゃみや水性鼻漏は主にヒスタミンにより生じるが、鼻閉にはロイコトリエンなどヒスタミン以外のケミカルメディエーターが比較的大きく関与するため、フェキソフェナジン塩酸塩の鼻閉に対する効果は、くしゃみや水性鼻漏に対する効果ほど強くない⁽¹⁰⁾。

塩酸プソイドエフェドリンは、エフェドリンの立体異性体で、交感神経刺激作用を有する薬剤である。塩酸プソイドエフェドリンは α 受容体を刺激して鼻粘膜の血管平滑筋を収縮させ、血流を減少させることにより鼻粘膜の充血や腫脹を軽減し、強い鼻閉改善効果を示す^{(11),(12)}。

したがって、フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合錠あるいは両剤を併用した時の非臨床薬効薬理試験は実施していないが、異なる作用機序を有する2剤を配合することにより、作用が拮抗することなくアレルギー性鼻炎の3主徴に対してより高い改善効果が期待できる⁽¹⁰⁾。

塩酸プソイドエフェドリンは、 α 及び β 受容体に対する間接的作用による心血管系作用（血圧上昇など）及び中枢興奮作用を示す。一方、フェキソフェナジン塩酸塩の一般薬理試験では臨床上懸念される影響はみられていない。また、フェキソフェナジン塩酸塩は、 α 及び β 受容体に対してほとんど親和性を示さず、麻酔イヌ後肢大腿動脈灌流標本で α_1 作動薬であるフェニレフリンによる動脈灌流圧の上昇（血管収縮）に全く影響を及ぼさないこと、中枢へもほとんど移行しないことから、塩酸プソイドエフェドリンの心血管系作用や中枢興奮作用を増強しないと考えられる。フェキソフェナジン塩酸塩を主活性代謝物とするテルフェナジンと塩酸プソイドエフェドリンの併用投与毒性試験において、併用による毒性の増強などはみられていない。

以上のことから、フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合剤あるいは両剤併用時の安全性薬理試験は実施していないが、両剤を併用投与しても、毒性が著しく増強したり、未知の毒性が発現したりする可能性は低いと考えられ、特異的な安全性上の懸念は生じないものと考えられた。

7 図表

本文中に記載した。

参 考 文 献

1. Koss MC, Yu Y, Hey JA, McLeod RL. Pharmacological characterization of a noninvasive, chronic, experimental dog model of nasal congestion. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2002;47:11-7.[4.3-1]
2. Koss MC, Yu Y, Hey JA, McLeod RL. Acoustic rhinometry in the dog: A novel large animal model for studies of nasal congestion. *Am J Rhinol*. 2002;16:49-55.[4.3-2]
3. Erickson CH, McLeod RL, Mingo GG, Egan RW, Pedersen OF, Hey JA. Comparative oral and topical decongestant effects of phenylpropanolamine and d-pseudoephedrine. *Am J Rhinol*. 2001;15:83-90.[4.3-3]
4. Rudolph K, Bice DE, Hey JA, McLeod RL. A model of allergic nasal congestion in dogs sensitized to ragweed. *Am J Rhinol*. 2003;17:227-32.[4.3-4]
5. Tiniakov RL, Tiniakova OP, McLeod RL, Hey JA, Yeates DB. Canine model of nasal congestion and allergic rhinitis. *J Appl Physiol*. 2003;94:1821-8.[4.3-5]
6. 秋葉一美、松村久男、鈴木智晴、河野弘之、只野武、木皿憲佐、佐藤信悦. d-Pseudoephedrine の中枢作用. *日薬理誌*. 1982;79:401-8.[4.3-6]
7. Walker RB, Fitz LD, Williams LM, Linton H Jr, Smith CC. The effect of ephedrine isomers and their oxazolidines on locomotor activity in rats. *Gen Pharmacol*. 1993;24:669-73.[4.3-7]
8. 秋葉一美、宮本篤、鈴木智晴、姉崎健、只野武、桜田忍、木皿憲佐. d-Pseudoephedrine の気管筋・循環器系に対する作用. *日薬理誌*. 1979;75:383-90.[4.3-8]
9. Aviado DM Jr, Wnuck AL, De Beer EJ. Cardiovascular effects of sympathomimetic bronchodilators: Epinephrine, ephedrine, pseudoephedrine, isoproterenol, methoxyphenamine and isoprophenamine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1958;122:406-17.[4.3-9]
10. Sussman GL, Mason J, Compton D, Stewart J, Richard N. The efficacy and safety of fexofenadine HCl and pseudoephedrine, alone and in combination, in seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin Immunol*. 1999;104:100-6.[4.3-10]
11. Empey DW, Medder KT. Nasal decongestants. *Drugs* 1981;21:438-443.[4.3-11]

2.6.2 薬理試験の概要文
ディレグラ配合錠

12. Johnson DA, Hricik JG. The pharmacology of α -adrenergic decongestants. Pharmacotherapy. 1993;13:110S-115S.[4.3-12]

サノフィ株式会社

ディレグラ配合錠

2.6.3 薬理試験概要表

該当なし
